

DEUTSCHES REICH



AUSGEGEBEN AM
10. AUGUST 1932

REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

№ 556 324

KLASSE 12 q GRUPPE 32

12 q G 117. 30

Tag der Bekanntmachung über die Erteilung des Patents: 14. Juli 1932



Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
in Basel, Schweiz

Verfahren zur Darstellung halogenhaltiger basischer Äther

Patentiert im Deutschen Reiche vom 23. Februar 1930 ab

Die Priorität der Anmeldung in der Schweiz vom 5. April 1929 ist in Anspruch genommen.

Während den basischen Äthern von Verbindungen der aromatischen und der Chinolinreihe keine nennenswerte antiseptische Wirkung zukommt, läßt sich letztere, wie

5 gefunden wurde, durch Einführung eines oder mehrerer Halogenatome so weit steigern, daß solche Verbindungen für antiseptische Zwecke Verwendung finden können.

Zu ihrer Herstellung kann man derart ver-
10 fahren, daß man — zweckmäßig in Gegenwart säurebindender Mittel — einerseits reaktionsfähige Ester von Aminoalkoholen auf halogenhaltige, kernhydroxylierte Verbindungen der aromatischen oder der Chinolinreihe oder
15 deren Substitutionsprodukte einwirken läßt, oder anderseits Aminoalkohole mit Polyhalogenverbindungen der aromatischen oder der Chinolinreihe oder deren Substitutionsprodukte auf solche Weise zur Reaktion
20 bringt, daß mindestens eine Halogengruppe erhalten bleibt.

Die neuen halogenhaltigen basischen Äther können auch erhalten werden, indem man auf halogenalkoxylierte, kernhalogenierte Verbindungen der aromatischen oder der Chinolin-
25 reihe oder deren Substitutionsprodukte Amine

einwirken läßt. Ferner kann man in halogenfreie basische Äther der aromatischen oder der Chinolinreihe eine oder mehrere Halogen-
gruppen einführen, z. B. durch unmittelbare
30 Halogenierung mit Halogen oder halogenabsplattendenden Mitteln oder durch Ersatz von Aminogruppen basischer Äther der aromatischen oder der Chinolinreihe durch Halogen. Schließlich kann man auch basische Äther
35 halogenhaltiger aromatischer Verbindungen durch Ringschluß in basische Äther halogenhaltiger Chinolinverbindungen überführen, z. B. durch Kondensation halogenierter basischer Äther aromatischer Aminoverbindungen
40 mit Glycerin.

Die neuen Basen sind einsäurig, diejenigen der Chinolinreihe zweisäurig. Infolge der Wasserlöslichkeit dieser Salze besitzen die
neuen Verbindungen ein sehr weites Anwen-
45 dungsgebiet; so eignen sich insbesondere die einsäurigen Salze infolge der neutralen Reaktion ihrer wässerigen Lösungen für den innerlichen Gebrauch, z. B. für Injektions-
50 zwecke. Demgegenüber sind die den basischen Äthern entsprechenden halogenierten Phenole der aromatischen und der Chinolin-

reihe, wie z. B. das Chlorthymol, das Chlorjodoxychinolin u. dgl., in Wasser so gut wie unlöslich.

Die neuen Verbindungen sollen zu therapeutischen Zwecken Verwendung finden.

Beispiel 1

1 Teil Chlorthymol, 1,2 Teile Chloräthyl-diäthylaminhydrochlorid und 3 Teile Kaliumcarbonat werden in Aceton unter Rühren mehrere Stunden gekocht. Nach beendeter Umsetzung wird vom anorganischen Anteil abgenutscht, das Aceton abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen und mehrmals mit verdünnter Natronlauge behandelt. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels wird im Vakuum destilliert. Das 1-Diäthylaminoäthoxy-2-isopropyl-4-chlor-5-methylbenzol wird in sehr guter Ausbeute erhalten. Es bildet ein schwach gelbes Öl, das unter 3 mm Druck bei 142 bis 143° siedet. Sein Hydrochlorid stellt ein farbloses, in Wasser leicht lösliches Kristallpulver dar.

Beispiel 2

3 Teile Tribromphenol, 3 Teile Chloräthyl-diäthylaminhydrochlorid, 1 Teil Natriumhydroxyd und 60 Teile Wasser werden unter Umrühren mehrere Stunden auf 50 bis 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch extrahiert man nach dem Erkalten mit Benzol. Der vom Lösungsmittel befreite Rückstand wird im Vakuum destilliert. Das 2,4,6-Tribrom-1-diäthylaminoäthoxybenzol wird in guter Ausbeute erhalten. Es bildet ein gelbes Öl, das unter 3 mm Druck bei 170 bis 171° siedet. Sein Hydrochlorid ist ein in Wasser leicht lösliches Kristallpulver vom Schmelzpunkt 163 bis 164°.

Beispiel 3

1 Teil 1-Diäthylaminoäthoxynaphthalin (hellgelbes Öl, Schmelzpunkt des Hydrochlorids 159 bis 161°, dargestellt aus α -Naphthol nach Beispiel 1) wird in Eisessiglösung allmählich mit 1,3 Teilen Brom versetzt. Es fällt hierbei ein orangefarbenes, kristallisiertes Perbromid aus, das durch Kochen in wenig Aceton quantitativ in das 1-Diäthylaminoäthoxy-4-bromnaphthalinhydrobromid vom Schmelzpunkt 174 bis 175° übergeht. Die freie Base bildet ein gelbliches Öl. Ihr Hydrochlorid schmilzt bei 179 bis 180° und ist ein in Wasser leicht lösliches, farbloses Kristallpulver.

Führt man die Bromierung bei Wasserbadtemperatur aus, unter Verwendung von nur 0,65 Teilen Brom, so bildet sich sofort das 1-Diäthylaminoäthoxy-4-bromnaphthalinhydrobromid. Eine Perbromidbildung tritt unter diesen Umständen nicht ein.

Das 1-Diäthylaminoäthoxy-4-bromnaphthalin kann auch durch Behandlung von 4-Brom-1-naphthol mit Chloräthyl-diäthylaminhydrochlorid in Gegenwart von Kaliumcarbonat erhalten werden.

Beispiel 4

1 Teil 2-Amino-4-chlorphenol, 1,5 Teile Chloräthyl-diäthylaminhydrochlorid, 5 Teile Kaliumcarbonat und 30 Teile Aceton werden mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Beispiel 1. Das 1-Diäthylaminoäthoxy-2-amino-4-chlorbenzol wird in sehr guter Ausbeute erhalten. Es ist ein schwach gelbes, dünnflüssiges Öl vom Siedepunkt 158 bis 160° bei 3 mm Druck.

Beispiel 5

Zu einer Lösung von 1 Teil Natrium in 200 Teilen absolutem Alkohol werden je 4 Teile 5-Chlor-7-jod-8-oxychinolin und Chloräthyl-diäthylaminhydrochlorid zugegeben. Es wird während einiger Stunden erwärmt, hierauf vom anorganischen Anteil abgenutscht und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in Benzol auf, schüttelt noch mehrmals mit verdünnter Natronlauge aus und treibt hierauf das Benzol ab. Das 5-Chlor-7-jod-8-diäthylaminoäthoxychinolin entsteht in guter Ausbeute. Es stellt ein gelbes, zähflüssiges Öl dar, das sich mit Säuren zu ein- und zweisäurigen Salzen verbindet. Beide Arten von Salzen sind in Wasser im allgemeinen leicht löslich, erstere mit neutraler, letztere mit saurer Reaktion. Das Dihydrochlorid ist ein gelbes Kristallpulver vom Schmelzpunkt 153 bis 154°.

Beispiel 6

4 Teile 5,6,7-Trichloroxychinolin, 5 Teile Chloräthyl-diäthylaminhydrochlorid, 10 Teile Kaliumcarbonat und 200 Teile Aceton werden während mehrerer Stunden gekocht. Die Aufarbeitung ist dieselbe wie bei Beispiel 1. Das 5,6,7-Trichlor-8-diäthylaminoäthoxychinolin wird in sehr guter Ausbeute erhalten. Es stellt ein fast farbloses Öl dar. Sein farbloses, kristallisiertes Dihydrochlorid schmilzt bei 134 bis 135°.

Beispiel 7

22 Teile 2,7-Dichlor-4-methylchinolin werden zu einer Lösung von 3 Teilen Natrium in 100 Teilen Diäthylaminoäthanol gegeben und während einiger Stunden im Ölbad auf 140 bis 145° erhitzt. Hierauf wird vom Natriumchlorid abgenutscht und der Diäthylaminoäthanol-Überschuß abdestilliert. Das 2-Diäthylaminoäthoxy-4-methyl-7-chlorchino-

lin verbleibt in guter Ausbeute als ein gelbes Öl. Das Dihydrochlorid schmilzt bei 154 bis 155°, das Methansulfonat bei 133 bis 135°. Beide Salze bilden farblose Kristallpulver, die in Wasser leicht löslich sind.

Zur Darstellung von 2,7-Dichlor-4-methylchinolin verfährt man wie folgt: Acetessigester wird mit m-Chloranilin kondensiert und das entstandene m-Chloracetessiganilid vom Schmelzpunkt 103 bis 104° einige Zeit mit konzentrierter Schwefelsäure erwärmt, wobei unter Wasseraustritt Ringschluß eintritt unter Bildung von 2-Oxy-4-methyl-7-chlorchinolin vom Schmelzpunkt 271 bis 272°. Beim Kochen desselben mit Phosphoroxychlorid entsteht das 2,7-Dichlor-4-methylchinolin vom Schmelzpunkt 97 bis 98°.

Beispiel 8

2 Teile 1-Diäthylaminoäthoxy-2-amino-4-chlorbenzol (siehe Beispiel 4), 1,5 Teile Arsensäure, 5 Teile Glycerin und 4 Teile Schwefelsäure von 56° Bé werden während einiger Stunden auf 160 bis 165° erhitzt, dann in Wasser gegossen, alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Der Benzolrückstand wird im Vakuum fraktioniert. Das 5-Chlor-8-diäthylaminoäthoxychinolin geht unter 0,6 mm Druck bei 165 bis 169° als gelbliches Öl über. Sein Dihydrochlorid schmilzt bei 191 bis 193° und ist ein in Wasser leicht lösliches, zitronengelbes Kristallpulver. Die Ausbeute ist befriedigend.

In gleicher Weise können z. B. dargestellt werden:

	Salz	F.	
1-Dicyclohexylaminoäthoxy-4-chlorbenzol	Hydrochlorid	198 bis 199°	
5-Brom-8-diäthylaminoäthoxychinolin	Dihydrochlorid	158 - 159°	
5-Chlor-8-dicyclohexylaminoäthoxychinolin	-	239 - 240°	85
5-Chlor-7-brom-8-diäthylaminoäthoxychinolin	-	142 - 143°	
5,7-Dibrom-8-diäthylaminoäthoxychinolin	-	165 - 166°	
5-Brom-7-jod-8-diäthylaminoäthoxychinolin	-	142 - 143°	
5,7-Dijod-8-diäthylaminoäthoxychinolin	-	168 - 169°	90
4-Methyl-7-chlor-β-piperidinoäthoxychinolin	-	150 - 151°	
5-Chlor-7-jod-8-di-n-butylaminoäthoxychinolin	-	139 - 143°	

Die als Ausgangsstoffe obiger Basen dienenden Verbindungen werden wie folgt hergestellt: Das 5-Chlor-7-brom-8-oxychinolin vom Schmelzpunkt 177 bis 178° durch Bromieren des 5-Chlor-8-oxychinolins in Eisessig, das 5-Brom-7-jod-8-oxychinolin vom Schmelzpunkt 182 bis 184° durch Jodieren des 5-Brom-8-oxychinolins und das 5,7-Dijod-8-oxychinolin, gelbe Blättchen vom Schmelzpunkt 209 bis 210°, durch Jodieren von 8-Oxychinolin. Das Hydrochlorid des Chloräthylidicyclohexylamins erhält man beim Kochen von Dicyclohexylaminoäthanol mit Thionylchlorid. Es ist ein farbloses Kristallpulver vom Schmelzpunkt 186°. Das Dicyclohexylaminoäthanol seinerseits wird aus Dicyclohexylamin und Glykolchlorhydrin hergestellt. Es siedet bei 135° unter einem Druck von 2 mm.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Darstellung halogenierter basischer Äther, dadurch gekennzeichnet, daß man — zweckmäßig in Gegenwart säurebindender Mittel — einerseits reaktionsfähige Ester von Aminoalkoholen auf halogenhaltige, kernhydroxylierte Verbindungen der aroma-

tischen oder der Chinolinreihe oder deren Substitutionsprodukte einwirken läßt, oder andererseits Aminoalkohole mit Polyhalogenverbindungen der aromatischen oder der Chinolinreihe oder deren Substitutionsprodukten auf solche Weise zur Umsetzung bringt, daß mindestens eine Halogengruppe erhalten bleibt, oder daß man auf halogenalkoxylierte, kernhalogenierte Verbindungen der aromatischen oder der Chinolinreihe oder deren Substitutionsprodukte Amine einwirken läßt, oder daß man in halogenfreie basische Äther der aromatischen oder der Chinolinreihe eine oder mehrere Halogengruppen einführt, oder daß man basische Äther halogenhaltiger aromatischer Verbindungen durch Ringschluß in basische Äther halogenhaltiger Chinolinverbindungen überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man halogenfreie basische Äther der aromatischen oder der Chinolinreihe durch Behandeln mit Halogen oder halogenabspaltenden Mitteln in halogenhaltige Verbindungen überführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man basische Äther von Aminoverbindungen der aro-

matischen oder der Chinolinreihe diazotiert und die Diazogruppe durch eine Halogengruppe ersetzt.

5 4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man nach

Patentanspruch 1, 2 oder 3 hergestellte halogenierte basische Äther aromatischer Aminoverbindungen mit Glycerin und Kondensationsmitteln in entsprechende Chinolinderivate überführt.

10